

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(18) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-52808
(P2003-52808A)

(13) 公開日 平成15年2月25日 (2003.2.25)

(51) Int Cl.	識別記号	F I	特許庁 (参考)	
A 6 1 M 1/02	5 4 0	A 6 1 M 1/02	5 4 0	4 C 0 7 7
	5 5 0		5 5 0	

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2001-245283(P2001-245283)

(22) 出願日 平成13年8月13日 (2001.8.13)

(71) 出願人 000116806

旭メディカル株式会社

東京都千代田区神田美土代町9番地1

(72) 発明者 田中 純

大分県大分市大字里2111番地2 旭メディカル株式会社内

(74) 代理人 100090941

弁護士 藤野 清也 (外2名)

Fターム(参考) 4C077 AA12 BB02 BB03 CC04 DD03

II113 JJ03 JJ13 KK11 MM02

NN07 MM09 NN02 PP03 PP08

PP10 PP12 PP13 PP14 PP15

(54) 【発明の名称】 白血球含有液濾過方法及び装置

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 可塑性容器からなる白血球除去フィルターに、血液を加圧し流し込み高流速濾過を行う場合において、濾過時の圧力損失を低下させ血液の高流速処理を可能とし、且つ白血球除去能を効率よく高めることができる濾過方法及び装置を提供すること。

【解決手段】 入口と出口を有する可塑性容器と、該容器内部を入口側と出口側とに隔てるように配置されたシート状の白血球除去フィルター材からなる白血球除去フィルターを用いて、白血球含有液を入口から加圧して流し込み高流速で濾過する白血球含有液の濾過方法において、可塑性容器の入口側及び出口側の外面に配置された体積拘束板をもちいて白血球除去フィルターの厚みを拘束し、該体積拘束板には少なくとも出口側の容器外面に付向する面に、白血球含有液出口に向かって連通する溝を設け、該溝の深さは3mmを超えることを特徴とする方法、及びそれに用いる体積拘束板及び濾過装置である。

【特許請求の要旨】

【請求項1】入口と出口を有する可塑性容器と、該容器内部を入口側と出口側とに隔てるように配置されたシート状の白血球除去フィルター材からなる白血球除去フィルターを用いて、白血球含有液を入口から加圧して流し込み高流速で濾過する白血球含有液の濾過方法において、可塑性容器の入口側及び出口側の外側に配置された体積拘束板を用いて白血球除去フィルターの厚みを拘束し、該体積拘束板には少なくとも出口側の容器外面に向する面に、白血球含有液出口に向かって通過する溝を設け、該溝の深さが3mmを超えることを特徴とする方法。

【請求項2】100mmHg以上400mmHg以下の圧力で白血球含有液を白血球除去フィルターに送液する請求項1記載の白血球含有液の濾過方法。

【請求項3】白血球含有液の流速が50mL/分以上200mL/分以下である請求項1または請求項2記載の白血球含有液の濾過方法。

【請求項4】体積拘束板に設ける溝の占有面積比が、0.30以上0.97以下である請求項1～3のいずれかに記載の白血球含有液の濾過方法。

【請求項5】体積拘束板に設ける溝の幅が、3mm以上15mm以下である請求項1～4のいずれかに記載の白血球含有液の濾過方法。

【請求項6】体積拘束板に設ける溝と溝の間隔が、0.5mm以上10mm以下である請求項1～5のいずれかに記載の白血球含有液の濾過方法。

【請求項7】体積拘束板に設ける溝の深さが、6mm以下である請求項1～6のいずれかに記載の白血球含有液の濾過方法。

【請求項8】入口側に配置される体積拘束板と出口側に配置される体積拘束板の間隔が、【白血球除去フィルターの厚み・3mm】～【白血球除去フィルターの厚み+5mm】である請求項1～7のいずれかに記載の白血球含有液の濾過方法。

【請求項9】入口と出口を有する可塑性容器と、該容器内部を入口側と出口側とに隔てるように配置されたシート状の白血球除去フィルター材からなる白血球除去フィルターを用いて、白血球含有液を入口から加圧して流し込み高流速で濾過する白血球含有液の濾過方法において、容器外側に配置して使用される体積拘束板であって、該容器の入口あるいは出口が貫通するための孔を有し、且つ該孔に向かって通過する3mmを超える深さの溝を有することを特徴とする体積拘束板。

【請求項10】入口と出口を有する可塑性容器と、該容器内部を入口側と出口側とに隔てるように配置されたシート状の白血球除去フィルター材からなる白血球除去フィルター、及び、該容器外側に配置され、該容器の入口あるいは出口が貫通するための孔を有し、該孔に向かって通過する3mmを超える深さの溝を有する体積拘束板

からなり、白血球含有液を入口から加圧して流し込み高流速で濾過するために用いる白血球含有液濾過装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、白血球含有液から凝集物や白血球等の好ましくない成分を除去する為の白血球除去フィルターを用いて白血球含有液を濾過する方法に関する。特に、可塑性容器からなる白血球除去フィルターを使用してポンプなどを使用して高流速で白血球含有液を濾過する場合に、白血球除去フィルターの崩れを防止して白血球除去フィルターの厚みを適切に保持し流れを均一にするための体積拘束板を使用した、白血球含有液を濾過する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】輸血の分野においては、血液製剤中に含まれている混入白血球を除去してから血液製剤を採血する、いわゆる白血球除去輸血が普及してきている。これは、輸血に伴う頭痛、吐き気、悪寒、非溶血性発熱反応などの比較的軽微な副作用や、受血者に深刻な影響を及ぼすアレルギー反応、ウイルス感染、輸血後GVHDなどの重篤な副作用が、主として輸血に用いられた血液製剤中に混入している白血球が原因で引き起こされることが明らかにされたためである。

【0003】白血球除去方法には、大きく分けて遠心分離器を用いて血液成分の比重差を利用して白血球を分離除去する遠心分離法と、組織素材や、連気孔を有する多孔質体などの多孔質素子からなるフィルター材を用いて白血球を除去するフィルター法の2種類がある。フィルター法は、白血球除去能に優れていること、操作が簡便であること、及びコストが安いことなどの利点を有するため現在普及している。

【0004】フィルター法、即ち、白血球除去フィルターによる血液製剤などの白血球含有液の処理は、採血操作を行う際にベッドサイドで行われることが多かったが、近年では白血球除去血液製剤の品質管理、及び白血球除去処理の有効性向上の為に、血液センターにおいて採血前に行われることが一般的になりつつある。

【0005】従来の白血球除去フィルターには、不織布や多孔質体からなるフィルター要素をポリカーボネート等の硬質容器に充填したものが広く使われてきたが、

1) 容器がガス透過性を有さないため、採血分注セットの密封工程として広く使われている真空蓋面を適用し難い。

2) 採血分注セットに白血球除去フィルターを組み込んだ、いわゆるクローズドシステムを採用し、全血を遠心分離によって特定の血液成分に分離した後に白血球除去を行う場合には、白血球除去フィルターも採血分注セットと共に遠心されるため、この際、硬質の容器がバッグや導管にダメージを与えたり、硬質容器自身が遠心時のストレスに耐えられずに破損する可能性がある。などの

問題点を有するために、これらの問題点を解消する方法として、可換性素材を容器に用いた、可換性の白血球除去フィルターが開発されている。

【0006】通常これらの白血球除去フィルターで血液を濾過する際は、濾過されるべき血液製剤が入ったバッグを、フィルターよりも100cm程高い位置に置き、重力の作用によって血液製剤を濾過するのが一般的である。

【0007】しかし近年、市場においては白血球除去フィルターに対する要求として、短時間で所望量の血液を処理し作業時間を短縮化させたいといった要求がある。このため、従来広く行われてきた重力の作用によって血液製剤を濾過する方法の他に、ポンプなどで濾過する血液を加圧し、白血球除去フィルターに流し込むことで血液の濾過速度を大きくして、短時間で血液を濾過する方法が検討されている。

【0008】このように、血液をポンプなどで加圧し可換性容器からなる白血球除去フィルターに流し込む濾過方法を行った場合、濾過の途中で白血球除去フィルター材の抵抗によって圧力損失が生じ、フィルター入口側の圧力が大きく低下となり容易に風船状に膨らみ、白血球除去フィルター材と容器との接合部位に、該接合を剥がそうとする力が余に加わり、白血球除去フィルターが破裂する可能性があった。

【0009】このような破裂を防ぐ手段の一つに、可換性容器からなるフィルターを膨張した時の体積よりも小さい容器のプラスチック等の経路箱またはカバーに収納することにより耐圧性を高める方法が、4090/15660に開示されている。

【0010】しかし、このような経路箱に可換性容器からなる白血球除去フィルターを収納し、血液をポンプなどで加圧し可換性容器からなる白血球除去フィルターに流し込む濾過方法を行った場合、白血球除去フィルター材の抵抗によって生じる圧力損失により、白血球除去フィルター材は出口側の容器に押しつけられることになる。このような状態では、白血球除去フィルター材が出口側容器と密着し、血液の流れが阻害される。

【0011】また、特開2001-149444号公報には、可換性容器からなるフィルターを硬質ホルダーに収納する発明が開示され、この硬質ホルダーでは、可換性容器と硬質ホルダーとの密着を防止するために、ホルダー内面に幅が1mm~3mm、間隔が2mm~6mm、高さ1mm~3mmのリブなどの突起状物を設けることが記載されている。しかし、本発明者がこの硬質ホルダーを使用して、ポンプなどを使用して加圧して血液を高流速で濾過しようとする、白血球除去フィルター材が押し付けられた出口側容器は、ホルダー内面に設けられた複数のリブが作り出す隙間に血液が高速で流れるのに十分な空間を作り出すに至らず、血液の流れが阻害されることを防ぐことが困難であること

が分かった。

【0012】フィルターの密着を解決する方法として、フィルター材と出口側容器との間に緩衝層と呼ばれる軟質ビニチューブを挿入して密着を防ぐ方法 (EP0526678) や軟質容器内面に高低差0.2-2 mmの凹凸をつけて密着を防ぐ方法 (特開平11-216179号公報)、ニットファイバー製のスクリーン等を挿入する方法 (40517236) 等が開示されている。これらに開示されている可換性容器製白血球除去フィルターを4090/15660や特開2001-149444号公報に開示されている経路箱やホルダー内部に配置して、ポンプなどを使用して加圧して血液を高流速で濾過した場合でも、白血球除去フィルター材が出口側容器と密着してしまい、白血球除去フィルター材と出口側容器との間に血液が流れるに十分な空間を作り出すに至らず、血液の流れが阻害されることを防ぐことが困難であることが分かった。

【0013】また、特開平11-216179号公報に開示されている軟質容器内面に高低差0.2-2 mmの凹凸をつけて、白血球除去フィルター材が出口側容器と密着することを防ぐ方法においては、重力の作用によって血液製剤を濾過するといった、比較的低下した流速で濾過した場合に、濾過時間の短縮に効果が認められるが、白血球除去能の向上には効果が現れていない。

【0014】以上のように、従来の技術では、短時間で大量の血液を濾過するために、ポンプなどで加圧し可換性容器からなる白血球除去フィルターに流し込む高流速濾過方法を行った場合、1) 濾過時の圧力損失を低下させ血液の高流速処理を可能とすること、2) 白血球除去能を効率よく高めること、を同時に達成することが困難であった。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、前記のような問題点を解決することにより、血液をポンプなどで加圧し可換性容器からなる白血球除去フィルターに流し込む高流速濾過を行った場合、1) 濾過時の圧力損失を低下させ血液の高流速処理を可能とすること、2) 白血球除去能を効率よく高めること、を同時に達成することにある。

【0016】

【課題を解決する手段】本発明者は、上記課題を解決する血液濾過方法を鋭意検討した結果、少なくとも白血球除去フィルターの血液出口側の外面に外向する面に、可換性容器からなる白血球除去フィルターの血液出口に向かって連通する隙を有する板を用いて、可換性容器からなる白血球除去フィルターの厚みを拘束することによって上記課題が解決できることを見出し、本発明に至った。

【0017】すなわち、本発明は、入口と出口を有する可換性容器と、該容器内部を入口側と出口側とに隔てるように配置されたシート状の白血球除去フィルター材か

らなる白血球除去フィルターを用いて、白血球含有液を入口から加圧して流し込み高流速で透過する白血球含有液の透過方法において、可塑性容器の外側に配置され、少なくとも出口側の容器外面に対向する面に、白血球含有液出口に向かって透過する3mmを超える深さの溝を有する体積拘束板を用いて、白血球除去フィルターの厚みを拘束することと特徴とする白血球含有液の透過方法に関する。

【0018】本発明では、可塑性容器の外側に深さが3mmを超え出口方向に向かって透過する溝を有する体積拘束板を設けることによって、白血球含有液を加圧して流し込み、高流速で透過する場合においても、透過時の圧力損失を低下させて高流速を可能にし、白血球除去能も高くすることができた。

【0019】本発明は、また、加圧しながら高流速で透過する白血球含有液の透過方法において好適に用いられる、深さが3mmを超え出口方向に向かって透過する溝を有する体積拘束板、及び該体積拘束板を白血球除去フィルターに組み合わせた透過装置にも関するものである。

【0020】

【発明の実施の形態】以下に、本発明について詳細に述べる。本発明で透過する白血球含有液としては、全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤など、白血球を含有する液であれば何れも適する。

【0021】本発明で言う、可塑性容器製白血球除去フィルターとは、血液の入口と出口を有する可塑性容器と、該容器内部を白血球含有液の入口側と出口側とに隔てるように配置されたシート状の白血球除去フィルター材とからなる白血球除去フィルターであれば何れのフィルターでも良く、例えば、特開平6-335516号公報、特開平7-67952号公報、特開平7-267871号公報、特発平8-507000号公報、特開平11-216179号公報、EP 0526678、W090/156660などで開示されている可塑性容器製白血球除去フィルターは何れも本発明に適する。シート状の白血球除去フィルター材とは、メルトブロー法やフラッシュ成形法あるいは抄造法などによって製造された不織布等の繊維構造物や、連続した細孔を有する多孔質体（スポンジ状構造体）、多孔膜などが挙げられる。

【0022】フィルター材を形成する素材が繊維構造体である場合、その素材としては、ポリアミド、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリトリフルオロエチレン、ポリメチルメタアクリレート、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレンなどが挙げられる。さらに、繊維構造体を基材とする場合、ほぼ均一な繊維径を有する繊維からなる素材であっても良いし、W097/23266に開示されているような、繊維径の異なる、複数種の繊維が混交された形態の素材であっても良い。これらの繊維は平均繊維径が0.01μm以上3.0μm未満であるものが望ましい。

【0023】フィルター材を形成する素材が多孔質体あるいは多孔膜である場合、その素材としてはポリアクリロニトリル、ポリスルホン、セルロースアセテート、ポリビニルホルマール、ポリエステル、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリウレタンなど何れの素材であっても本発明には適する。多孔質体あるいは多孔膜の平均孔径は1μm以上30μm未満であるものが望ましい。また、フィルター材は素材そのものから構成しても良いし、その表面を化学的あるいは物理的に改質したもので良く、何れのフィルター材も白血球除去に寄与しているシート状の白血球除去フィルター材に含まれる。フィルター材は、繊維構造体、多孔質体あるいは多孔膜を単層で用いても良いし、複数層組み合わせ用いても良い。

【0024】本発明において、加圧して白血球含有液を白血球除去フィルターに流し込み、高流速で透過するとは、血圧ポンプなどを用いて白血球含有液を加圧し、且つ流速を高めて白血球除去フィルターに流し込んで透過することという。通常白血球除去フィルターで血液を処理する際に一般に行われているような、処理されるべき血液製剤が入ったバッグを、フィルターよりも100cm程度高い位置に置き、重力の作用によって血液製剤を透過するという比較的低い負圧での透過、また、流速が50mL/分未満といった通常の血液透過流速は、本発明における加圧して血液を高流速で透過することとは異なる。本発明において加圧して血液を高流速で透過するには、血圧ポンプなどを白血球除去フィルターと透過されるべき血液製剤が入ったバッグとの間に配置し、血液を100mmHg～400mmHgの圧力、流速50mL/分～200mL/分で白血球除去フィルターに透過するのが望ましい。

【0025】血液を100mmHg未満の圧力で加圧する場合、あるいは、流速が50mL/分未満の低流速で透過する場合は、加圧透過しても白血球除去フィルターの出口側可塑性容器の膨らみが小さく、血液が高流速で流れるのに十分な空間が白血球除去フィルター材と出口側可塑性容器との間に形成されない。このため透過時の圧力損失が大きくなり透過する血液の流速がより小さくなるので適さない。血液を400mmHgを超える圧力で加圧する場合、あるいは、流速が200mL/分を超える高流速で透過する場合は、赤血球等の凝集などの有用血液成分の破壊が起こる危険性があり好まれない。

【0026】本発明の血液透過方法で使用する体積拘束板は、少なくとも白血球除去フィルターの白血球含有液出口側の外面に対向する面に、白血球除去フィルターの白血球含有液出口に向かって透過する3mmを超える深さの溝を有する板である。体積拘束板は、白血球除去フィルターの入口側と出口側との両方に、白血球除去フィルターを挟み込むように配置されるのが望ましい。入口側と出口側の2枚の体積拘束板はほぼ平行に向き合うよ

うに連結されていても良いが、バラバラの2枚を組み合わせて用いても良い。2枚を組み合わせて用いるときには、白血球除去フィルターの厚みに応じて、2枚の向かい合う体積拘束板の間に配置する、スペーサーを交換することで容易に体積拘束板の間隔を調整できるので、より望ましい。

【0027】加圧して高流速で通過するためには、溝の深さは、3mmを超えることが必要である。3mm以下であると、通過時に白血球除去フィルター材が、出口側可塑性容器に押し付けられるが、溝の深さが浅いため溝の底面に接触してしまうので、可塑性容器が凹む程度が抑制されてしまう。その結果、血液が高流速で流れるのに十分な空間が白血球除去フィルター材と出口側可塑性容器との間に形成されず、通過時の圧力損失が大きくなり通過する血液の流速が小さくなるので望まない。

【0028】溝の深さは6mm以下であることが好ましい。6mmを超える場合は、不必要に体積拘束板の厚みを厚くしなければならず、取扱性が悪くなるので望ましくない。溝の深さが3mmを超えて5mm以下であることがより望ましい。

【0029】少なくとも出口側の体積拘束板には、白血球除去フィルターの白血球含有液出口に向かって連通する溝が出口側の外面に対向して形成されていることが必要である。溝は体積拘束板全面に設けられていることが好ましい。本発明において、溝が白血球含有液出口に向かって連通するとは、溝に流入した液体が白血球含有液出口に向かって集束して流れ込むことができるような状態をいい、例えば、葉脈状や放射状の溝であることが望ましい。連通していない溝が存在すると、その部分に血液が滞留しやすく、その部分の白血球除去フィルター材が有効に通過に活用されなくなるという問題を生じてしまう。

【0030】体積拘束板の大きさは、体積拘束する白血球除去フィルターの有効通過部分の80%以上の面積があることが好ましい。80%未満であると、体積拘束板からはみ出た白血球除去フィルター部分が大きく膨らみ、破裂する危険性があり好ましくない。体積拘束板の大きさが、白血球除去フィルターよりも大きい場合は、加圧によって白血球除去フィルターが大きく膨らむことが回避でき、耐圧性を高めるという点でも好ましい。体積拘束板の材質は、加圧して白血球含有液を白血球除去フィルターに押し込み、高流速で通過する場合に白血球除去フィルターが大きく膨れようとする圧力に耐え破損しない強度を保つことができれば何れの材質であっても良い。例えば、ポリカーボネート、アクリル、ポリスチレン、ポリプロピレン、硬質ポリ塩化ビニルなどの硬質プラスチック、あるいは金属などの硬質材料が挙げられる。

【0031】出口側体積拘束板に設ける溝の合計面積と白血球除去フィルターの有効通過部分面積に対する面積の

比率、即ち出口側体積拘束板に設ける溝の占有面積比は、0.30以上0.97以下であることが望ましい。占有面積比が、0.30未満であると、加圧して白血球含有液を高流速で通過した場合、体積拘束板によって圧迫され、白血球除去フィルター材が出口側容器と密着してしまう面積が大きく、高流速を達成するために必要な、白血球除去フィルター材と出口側容器との間に血液が流れるに十分な空間を作り出すには至らず、血液の流速が小さくなるので望まない。さらに、体積拘束板によって圧迫される白血球除去フィルター材部分が多く、この部分には血液が流れにくく、白血球除去には有効に活用されにくい。その結果として白血球除去能力が低下するので望まない。また、占有面積比が、0.97を超える場合、体積拘束板に配置した溝の間隔が狭すぎ、加圧によって可塑性容器が体積拘束板に押し付けられた時に、接触面積が小さすぎるため、可塑性容器に亀裂が入る危険性が高いので望まない。溝の占有面積比は、0.40以上0.93以下であることがより望ましく、0.45以上0.90以下であることがさらに望ましい。

【0032】本発明の血液を加圧して高流速で通過する方法において使用する体積拘束板に設ける溝の幅は、3mm以上15mm以下であることが望ましい。3mm未満である場合、加圧通過しても可塑性容器の膨らみが小さく、血液が高流速で流れるのに十分な空間が白血球除去フィルター材と出口側可塑性容器との間に形成されない。このため通過時の圧力損失が大きくなり通過する血液の流速が小さくなるので望まない。溝の幅が15mmを超える場合は、可塑性容器が膨らむと同時に、白血球除去フィルター材が膨らんだ可塑性容器に密着するように圧力によって押し付けられるため、白血球除去フィルター材と可塑性容器との間に血液が流れるのに十分な空間が形成されないため、通過時の圧力損失が大きくなり通過する血液の流速が小さくなるので望まない。溝の幅が、4mm以上12mm以下であることがより望ましく、5mm以上10mm以下であることが更に望ましい。

【0033】溝と溝の間隔、すなわち、体積拘束板の溝が形成されていない部分の幅は、0.5mm以上10mm以下であることが望ましい。0.5mm未満であると、加圧によって可塑性容器が体積拘束板に押し付けられた場合、接触面積が小さすぎるため、可塑性容器に亀裂が入る危険性が高いので望まない。溝の間隔が10mmを超える場合、体積拘束板によって圧迫される白血球除去フィルター材の面積が多くなり、そのような部分は実質通過に活用されないため圧力損失も大きくなり、通過速度が小さくなると同時に、白血球除去能力が低下するので望まない。溝の間隔が、2mm以上8mm以下であることがより望ましく、3mm以上7mm以下であることがさらに望ましい。体積拘束板に設けられる溝の断面形状は、矩形、半円、三角形など、どのような形状でも

長い。

【0034】入口側に使用される体積拘束板と出口側に使用される体積拘束板の間隔は、〔白血球除去フィルターの厚み-3mm〕～〔白血球除去フィルターの厚み+5mm〕であることが望ましい。ここで言う白血球除去フィルターの厚みとは、血液を通過する前のフィルターの外側の厚みを指す。入口側と出口側との体積拘束板の間隔は、白血球除去フィルターの厚みより3mmを超えて短くした場合は、白血球除去フィルターの反発力が大きく、フィルターを体積拘束板に挟むことが困難であるため望ましくない。入口側と出口側との体積拘束板の間隔が、白血球除去フィルターの厚みより5mmを超えて短くした場合は、通過終了後、白血球除去フィルター内に残留する血液量が多く、これを回収する操作が新たに必要となり、煩雑な操作が増えると同時に、この操作に時間を要するため望ましくない。また、白血球除去フィルター内に残留する血液量が多い場合は、生理食塩水などでリンスして回収する際、残留する血液と回収に使用するリンス液との混合が起こり、残留する血液を効率的に回収できないため望ましくない。入口側と出口側との体積拘束板の間隔が、可塑性容器からなる白血球除去フィルターの厚み-2.5mm～+3mmの間隔であることがより望ましく、白血球除去フィルターの厚み-2mm～+2mmの間隔であることが更に望ましい。

【0035】体積拘束板の端は、白血球除去フィルターの白血球含有液出口側の外面に対向する面だけでなく、さらに白血球除去フィルターの入口側の外面に対向する面にも設けた場合には、通過時の圧力損失をさらに低下させる、あるいは白血球除去性能を高める効果が出口側の外面に対向する面だけに使用した場合よりもより高いのでより好ましい。

【0036】また、入口側に使用される体積拘束板と出口側に使用される体積拘束板の間隔を、白血球除去フィルターの厚みよりも小さくするように設定することは、通過終了時の血液ロス量を低減させる目的において望ましい。

【0037】次に、実施例により本発明をより詳細かつ具体的に説明するが、本発明は、これらによって範囲を限定されるものではない。

【実施例1】血液の入口、出口を接続する部分に該入口、出口の内径と同等以上の直径を有する孔を穿けた厚み0.04mmの可塑性のポリ塩化ビニル樹脂製シートと、内径3mm、外径4.2mmの塩化ビニル製のチューブを、血液の入口、出口にそれぞれ両周波溶着して、血液の入口の付いた入口側の可塑性容器、及び、血液の出口の付いた出口側の可塑性容器を作製した。

【0038】次に、以下に記すポリエステル製不織布を積層して用いた。平均繊維径が1.2μm、目付が30g/m²のもの（不織布（1））を4枚、平均繊維径1.7μm、目付が66g/m²のもの（不織布（2））2

枚、平均繊維径1.2μm、目付が40g/m²のもの（不織布（3））2枚、不織布（2）と同一のもの2枚、不織布（1）と同一のもの4枚、合計34枚を積層したものを、この順に積層した。以上のようにして作製した、三種の不織布からなる積層物を130mm×130mm（正方形）に切断した。これらの可塑性容器と不織布の積層体とを、入口側可塑性容器、不織布の積層体、出口側可塑性容器の順に重ね合わせ、通過部寸法が103mm×103mmとなるように両周波溶着法を用いて可塑性容器製白血球除去フィルターを作製した。なお、血液入口側と出口側導管は、上記正方形型白血球除去フィルターの対角線上に配置した。上記白血球除去フィルターの厚みは、9.5mmであった。

【0039】上記の白血球除去フィルターを、通過前血液貯留バッグと通過後血液回収バッグとの間に配置し、通過前血液貯留バッグに接続した入口側導管を白血球除去フィルターの血液入口へ、通過後血液回収バッグに接続した出口側導管を白血球除去フィルターの血液出口へそれぞれ接続した。また、それぞれの導管として、内径3mm、外径4.2mmの塩化ビニル製のチューブを使用し、入口側導管にY字管を取付け導管を介してデジタル圧力計を取り付けた。また、通過前血液貯留バッグとデジタル圧力計につながるY字管との間に、血液を加圧送液するための血液ポンプを取り付けた。

【0040】白血球除去フィルターの血液入口側の外面に対向する体積拘束板の形状は次の通りである。17cm×17cmの亚克力製の平板に、4cm×4cmの孔を明け血液入口側導管周囲を圧迫しない構造とした。また、血液入口側導管が体積拘束板によって折り曲げられたいないように、体積拘束板の導管が穿する箇所には、この導管に沿って幅5mm、深さ5mmの溝を設けた。

【0041】一方、白血球除去フィルターの血液出口側の外面に対向する体積拘束板の形状は、血液入口側の外面に接する体積拘束板と同じ形状のものに次に記す形状の溝を設けたものである。血液出口側導管周囲を圧迫しない様に設けた4cm×4cmの孔に連通する、幅10mm、深さ5mmの溝を対角線上に設けた。また、この対角線上に設けた溝と45度の角度で連通する幅10mm、深さ5mmの溝を5mmの間隔で体積拘束板全面に放射状に設けた。出口側の体積拘束板に設置した溝の占有面積比は、0.67であった。

【0042】これら2枚の体積拘束板の間に白血球除去フィルターを配置し、体積拘束板同士の間隔が9mmとなるように固定した。なお、ここでいう体積拘束板同士の間隔が9mmとは、血液出口側の外面に対向する体積拘束板の溝と溝との間の凸部となっている先端部分と血液入口側の外面に対向する体積拘束板との間隔である。2枚の体積拘束板で拘束した白血球除去フィルターは、血液入口側が下、血液出口側が上になるように水平に

配置して血液を濾過した。

【0043】400mLの牛血液に抗凝固剤として56mLのACD-A液(組成:クエン酸ナトリウム22.0g/L、クエン酸8.0g/L、グルコース22.0g/L)を加えて調整した全血456mLを遠心分離した後、血漿及びバツィーコートを除去し、赤血球保存液(組成:グルコース22.0g/L、塩化ナトリウム9.00g/L、アデニン0.27g/L、マンニトール7.50g/L)を加えた濃厚赤血球製剤(ヘマトクリットは約60%)を調整し、20℃で20時間保存した。

【0044】上記の白血球除去フィルターに、濃厚赤血球製剤721gを、流量100mL/分で濾過することにより圧力損失の値と白血球除去性能を評価した。濃厚赤血球製剤濾過中、濾過した血液50g毎にデジタル圧力計の表示を記録し、最も高い圧力損失の値を記録した。濾過前血液貯留バッグ内の血液がなくなるまで濾過を行い、濾過した血液を回収した。濾過前の濃厚赤血球製剤(以下、濾過前液と言う)、及び回収された濃厚赤血球製剤(以下、回収液と言う)の白血球濃度を求め、これによって白血球除去性能の比較を行った。

【0045】濾過前液の白血球濃度は、チュルク液によって10倍希釈し、ヒルケルチュルク型の血球計算盤に注入して、光学顕微鏡を用いて白血球数をカウントすることによって測定した。また、回収液の白血球濃度の測定は、以下に示す方法によって行った。回収液を、リュウコプレート液(SOBIO DA社製)にて5倍希釈する。希釈液をよく混和した後、室温にて6~10分間放置した。これを、2.750gで6分間遠心し、上清を除去して液量を1.02gに調整した。この試料液をよく混和した後、ナジェット型の血球計算盤に注入し、光学顕微鏡を用いて白血球数をカウントすることによって白血球濃度を測定した。濾過終了後に白血球除去フィルター及び導管に残存する血液量を、濾過前後の白血球除去フィルターの重量差から算出し、血液ロス量とした。

【0046】

【比較例1】白血球除去フィルターの血液出口側の外面に對向する体積拘束板に、血液入口側の外面に對向する体積拘束板と同一形状のもの、すなわち溝を有さないものを使用した以外は実施例1と同じ白血球除去フィルターを使用し、同一の操作を行った。出口側の体積拘束板に設置した溝の占有面積比は、0.0である。

【0047】

【比較例2】白血球除去フィルターの血液出口側の外面に對向する体積拘束板において、血液出口側導管周囲を圧迫しない様に設けた4cm×4cmの孔に透過する、幅6mm、深さ1.5mmの溝を対角線上に設けた。また、この対角線上に設けた溝と45度の角度で透過する幅10mm、深さ1.5mmの溝を5mmの間隔で体積拘束板全面に放射状に設けた。即ち、実施例1で利用した、出口側体積拘束板の溝の深さを1.5mmとした以外は実施例1と同一形状のものを使用し、実施例1と同じ白血球除去フィルターを使用し、同一の操作を行った。実施例1、比較例1および比較例2はそれぞれ同一の濃厚赤血球製剤、すなわち、一旦プールした血液を分割して濾過に使用し、同一の濃厚赤血球製剤を使用して実施例1、比較例1および比較例2とを一緒にして濾過を行い、それぞれn=4評価を行った。濾過前液の白血球濃度は、5,000から10,000個/μLの範囲であった。また濾過中の圧力損失は、200から350mmHgの範囲であった。それぞれn=4評価を行い、結果を平均し、比較例1の結果を基準にして相対評価し表1にまとめた。

【0048】

【表1】 圧力損失比および回収液中の残存白血球濃度比

	圧力損失比	残存白血球濃度比
実施例1	0.6±0.1	0.5±0.1
比較例1	1.0	1.0
比較例2	0.8±0.1	0.9±0.1

【0049】以上の結果から、実施例1で利用した体積拘束板を使用し、血液をポンプで加圧し可塑性容器からなる白血球除去フィルターに流し込む高流速濾過方法を行った場合、1)濾過時の圧力損失を低下させ血液の高流速処理を可能とすること、及び2)白血球除去能を効率的に高めることを同時に達成することができた。

【0050】

【発明の効果】以上の通り、本発明の濾過方法、体積拘束板及び濾過装置によれば、1)濾過時の圧力損失を低下させ血液の高流速処理を可能とすること、2)白血球除去能を効率的に高めることを同時に達成することができた。

METHOD AND DEVICE FOR FILTERING
LEUCOCYTE-CONTAINING LIQUID

CLAIMS:

1. A method for filtering leucocyte-containing liquid through a leucocyte-removing filter comprising a flexible container having an inlet and an outlet for the liquid, and a sheet-like filter material for removing leucocytes, which separates the interior of said container into an inlet-side compartment and an outlet-side compartment, said leucocyte-containing liquid being fed into said filter through said inlet at a high flow rate under pressure, characterized in that the thickness of said leucocyte-removing filter is restricted by disposing a pair of volume-restricting plates on the inlet side and the outlet side of said flexible container, respectively, that said volume-restricting plates are provided on at least one surface contacting the outer surface of the outlet side of said container with a plurality of grooves extending toward said outlet of said leucocyte-containing liquid, and that the depth of each of said grooves is greater than 3 mm.

2. The method according to claim 1 wherein said leucocyte-containing liquid is fed at a pressure between 100 mmHg and 400 mmHg into said leucocyte-removing filter.

3. The method according to claim 2 wherein the flow rate of said leucocyte-containing liquid is from 50 mL/min. to 200 mL/min.

4. The method according to one of claims 1-3 wherein said grooves occupy the surface area of said volume-restricting plate at a ratio relative to said surface area from 0.30 to 0.97.

5. The method according to one of claims 1-4 wherein the width of

said groove is from 3 mm to 15 mm.

6. The method according to one of claims 1-5 wherein the spacing-apart distance between adjacent grooves is from 0.5 mm to 10 mm.

7. The method according to one of claims 1-6 wherein the depth of said groove is not greater than 6 mm.

8. The method according to one of claims 1-7 wherein the distance between the pair of volume-restricting plates disposed on the inlet side and outlet side of said container, respectively is from minus 3 mm to plus 5 mm of the thickness of said leucocyte-removing filter.

9. A volume-restricting plate for use in the filtration of leucocyte-containing liquid through a leucocyte-removing filter comprising a flexible container having an inlet and an outlet for liquid, and a sheet-like filter material for removing leucocytes, which separates the interior of said container into an inlet-side compartment and an outlet-side compartment, said leucocyte-containing liquid being fed into said filter through said inlet at a high flow rate under pressure, characterized in that said volume-restricting plate has an opening for passing said inlet or outlet therethrough, and a plurality of grooves extending toward said opening each having a depth greater than 3 mm.

10. A device for filtering leucocyte-containing liquid comprising a flexible container having an inlet and an outlet for liquid, a sheet-like filter material for removing leucocytes which separates said container into an inlet-side compartment and an outlet-side compartment, and a pair of volume-restricting plates disposed on the inlet side and the outlet side of said container, respectively, characterized in that said pair of plates have an opening for passing said inlet and outlet therethrough, at least one plate placed on the

outlet side is provided with a plurality of grooves having a depth greater than 3 mm extending toward said opening, and that said leucocyte-containing liquid is fed through said inlet at a high flow rate under pressure.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[Field of The Invention]

This invention relates to a method for filtering leucocyte-containing liquid for removing unwanted components such as leucocytes and blood clots using a leucocyte-removing filter. Specifically, it relates to a method for filtering leucocyte-containing liquid through a leucocyte-removing filter at a high flow rate using a pump wherein volume expansion of the filter is restricted by clamping the filter between a pair of volume-restricting plates to keep the thickness of the filter adequately to ensure a constant liquid flow.

[Prior Art]

It has become popular to transfuse various blood preparations after removing leucocytes therefrom. This is because leucocytes are main cause of relatively non-severe side effects of transfusion such as headache, vomiting, ague and non-hemolytic pyrexia, or severe side effects such as alloantigen sensitization, virus infection and post-transfusion GVHD.

Leucocyte removal is carried out using either centrifugal process in which blood is separated into various components depending on the difference in specific gravities or filtering method in which leucocytes are removed by filter blood through a fibrous or porous filter element. The filtering process is now widespread because it is

excellent in leucocyte removing performance, simple in use and cost effective.

The filtering process had been often performed on bed side in the past, but has been performed centrally in recent years at blood banks before storage to ensure high quality control and high removal rate of leucocyte-free blood preparations.

The leucocyte filters widely used in the past comprises a rigid container such as made of polycarbonate and a filter element made of nonwoven fabric or a porous material placed in the rigid container. The filter of this type has a problem that the filter is hardly susceptible to autoclaving for sterilization simultaneously with the blood collecting and separation set because of low gas-permeability of the rigid container. In the closed system, the filter is centrifuged together with the blood collecting and separating set. Therefore, there exist risks that various bags and conduits could be damaged during the centrifugation or the rigid container itself could be broken by a stress created by the centrifugation.

In order to overcome these problems, a flexible leucocyte filter has been developed by producing the filter container from a flexible material.

When filtering blood through such a leucocyte-removing filter, a blood bag containing blood to be filtered is placed about 100 cm above the filter and blood is allowed to flow through the filter by the gravity. Recently a need arises in the market for a leucocyte filter which enables the filtering process to be performed in a shorter period time. Consequently, a process has been studied in which blood is fed into the filter at a high flow rate by pressurizing the blood using a pump. When conducting this process, the inlet side-

compartment of the filter will inflate largely due to the resistance of the filter material which, in turn, tends to peel off the seal between the flexible container and the filter material resulting in the breakdown of the filter.

In order to prevent the breakdown of the filter, WO 90/15660 discloses to place the filter in a reinforcing box or cover having a volume less than the volume of the flexible container as inflated. When the filter is placed in the reinforcing box and blood is forced into the filter under pressure via a pump, however, the sheet-like filter material is pushed against the flexible container on the outlet side due to the flow resistance and the pressure loss of the filter material. This results in abutment of the filter material against the container wall to block flow of blood through the filter.

JP-A-2001149444 discloses a rigid holder for receiving a filter comprising a flexible container. In order to prevent abutment of the flexible container, the inner surfaces of the rigid holder are provided with a plurality of ribs each having a 1-3 mm height and 1-3 mm width with a rib-to-rib distance of 2-6 mm. We have tried this rigid holder in a high flow rate filtering using a pump and found that the ribs do not create spaces between the container wall and the rigid holder sufficient to allow flow of blood when pressurized.

In order to dissolve the problem of adhesion of filter, various measures have been disclosed including insertion of plasticized PVC tubes called "spacing rods" between the filter element and the outside part of flexible container (EP 05 26678), forming uneven configuration on the inner surface of the container (JP-A-1126179), and insertion of a screen of knitted fibers (WO 95/17236). When these filters were placed in the reinforcing box disclosed in WO 90/15660 or

the holder disclosed in JP-A-2001149444 and used for filtering blood at a high flow rate using a pump, the filter material was adhered against the container wall on the outlet side so that a space sufficient to allow flow of blood between the filter material and the flexible container was not created.

Provision of uneven configuration on the inner surface of the container disclosed in JP-A-1126176 was effective when blood was allowed to flow by the gravity but not effective when blood was pressurized by a pump.

[Problem to be Solved]

The object of the present invention is to solve the above problem. Namely, the present invention enables in the filtering process of blood through a leucocyte filter comprising a flexible container at a high flow rate under pressure using a pump to accomplish 1) reduction in pressure loss during filtration to achieve high speed filtration, and 2) improvement in efficiency of leucocyte removal simultaneously.

[Solution]

We have found that the above problem may be solved by the present invention which provides a method for filtering leucocyte-containing liquid through a leucocyte-removing filter comprising a flexible container having an inlet and an outlet for the liquid, a sheet-like filter material for removing leucocytes which separates the interior of said container into an inlet-side compartment and an outlet-side compartment, said leucocyte-containing liquid being fed into said filter through said inlet at a high flow rate under pressure. The

method is characterized in that the thickness of said filter is restricted between a pair of volume-restricting plates disposed on the inlet side and the outlet side of said container, respectively, that at least one volume-restricting plate disposed on the outlet side is provided on the face contacting the outer surface of the flexible container with a plurality of grooves extending toward said outlet, and that each of said grooves has a depth greater than 3 mm.

According to the present invention, it is possible to reduce pressure loss and enhance leucocyte-removing efficiency in pressurized feeding of blood by providing a pair of said volume-restricting plates outside the flexible container.

The present invention also relates to the volume-restricting plate having a plurality of grooves for use in the above filtering method and a filtering device incorporating said volume-restricting plate.

[Preferred Embodiments of The Invention]

Now the present invention will be described in detail.

The term "leucocyte-containing liquid" as used herein refers to whole blood, red blood cell preparations, platelet preparations, plasma preparations and other blood preparations containing leucocytes.

The term "leucocyte-removing filter" as used herein refers to a filter comprising a flexible container having an inlet and an outlet, and a sheet-like filter material separating the interior of the flexible container into an inlet-side compartment and an outlet-side compartment. Any known filters of the above type may be used in the present invention including, for example, those disclosed in JP-A-

6335516, JP-A-7067952, JP-A-8507000, JP-A-11216179, EP 0526678 and WO 90/15660. As the sheet-like leucocyte filter material, fibrous materials such as nonwoven fabric produced by the melt flow process, flush spinning process or web making process, or porous body (sponge) or porous membrane having continuous pores may be mentioned. In case of fibrous material, the fiber may be polyamide, polyester, polyacrylonitrile, polytrifluoroethylene, polymethylmethacrylate, polystyrene, polyethylene or polypropylene. The fibrous substrate may consist of fibers having a uniform diameter or mixed fibers having varying diameters as disclosed in WO 97/23266. In this case, the average diameter of mixed fibers is preferably from $0.01\text{ }\mu\text{m}$ to $3.0\text{ }\mu\text{m}$.

The porous body or membrane may be made from polyacrylonitrile, polysulfone, cellulose acetate, polyvinyl formal, polyester, polyacrylate, polymethacrylate or polyurethane. The average pore size of the porous body or membrane is preferably from $1\text{ }\mu\text{m}$ to $30\text{ }\mu\text{m}$. The filter material may be the substrate as such or the surface of the substrate may be modified physically or chemically. The filter material to be used in the present invention includes a single layer or multilayers of these substrates.

In the present invention, pressurized leucocyte-containing liquid is fed into the filter using a blood pump. This high flow rate filtration process is distinguished from normally employed process in which the liquid to be filtered in a bag is placed about 100 cm above the filter to feed the liquid by the gravity flow at a flow rate less than 50 mL/min. In the present invention, a blood pump is placed between a blood bag and the filter and blood is fed preferably at a pressure from 100 to 400 mmHg at a flow rate from 50 to 200 mL/min.

When feeding blood at a pressure less than 100 mmHg or a flow rate less than 50 mL/min., the flow rate of blood passing through the filter material will be too small to achieve rapid filtration. Conversely, when feeding blood at a pressure greater than 400 mmHg or a flow rate greater than 200 mL/min., hemolysis of important components such as red blood cells can occur.

The pair of volume-restricting plates used in the filtering method according to the present invention define at least one side facing the exterior surface of the outlet side of flexible container a plurality of grooves each having a depth of greater than 3 mm extending toward the outlet of the flexible container. It is preferable to dispose a pair of volume-restriction plate both on the inlet side and outlet side to clamp the filter therebetween. The pair of plates may be linked together in parallel or combined together with interposing spacer. The latter is preferable because the distance between two plates may be adjusted depending on the thickness of a particular filter by exchanging the spacer.

The depth of grooves needs be greater than 3 mm to ensure pressurized high flow rate. If the depth is less than 3 mm, the container wall will contact the groove bottom and the flexible container cannot inflate to a degree sufficient to retain a space between the filter material and the container wall on the outlet side. This results in greater pressure loss during the filtration process and decreased flow rate of blood to be filtered.

The depth of grooves is preferably not greater than 6 mm since increase in the groove depth needs for unnecessary increase in the thickness of the plate accordingly making the handling of the plate difficult. A groove depth from 3 mm to 5 mm is preferable.

It is necessary for at least one volume-restricting plate to be disposed on the outlet side of the flexible container to define a plurality of grooves extend toward the outlet of the container on the face to be contacted with the container wall of the outlet side. These grooves need be continuous so that the liquid in the container can flow to the outlet along these grooves. For instance, the plurality of grooves can be a radial or vein form. If the groove is not continuous, stagnant flow of liquid will occur along the groove and the filter material is not fully available for filtration.

The size of volume-restricting plate preferably has an area corresponding to at least 80 % of the effective surface area of the filter. If the area of the plate is less than 80 % of the effective surface area of the filter, the flexible container will largely inflate outside the plate with the danger of burst of the flexible container. A volume-restricting plate having a size greater than the size of is preferable since it prevents overinflation of the filter when pressurized and enhances pressure resistance of the filter. The material from which the volume-restricting plate is made may be any material having a strength sufficient to withstand the filter-inflating pressure. For example, the material may be a rigid plastic material such as polycarbonate, acryl, polystyrene, polypropylene or rigid PVC, or a metal.

The ratio of the total area of grooves on the outlet side plate to the effective surface area of the filter, namely the occupancy ratio of grooves is desirably from 0.30 to 0.97. An occupancy ratio less than 0.30 is undesirable because abutment of the filter material against the container wall is not well prevented so that enough space is not created therebetween when the filter is pressurized.

Conversely, an occupancy ratio greater than 0.97 creates land portions having too small width between two adjacent grooves which have a danger of injury of the container wall when pressed against the volume-restricting plate. An occupancy ratio from 0.40 to 0.93 and from 0.45 to 0.90 is more desirable.

The width of the groove is preferably from 3 mm to 15 mm. If the width of the groove is less than 3 mm, the flexible container will not inflate to a degree sufficient to retain a space the filter material and the container wall. This results in a large pressure loss to prevent a high flow rate of liquid to be filtered. Conversely, if the width of the groove is greater than 15 mm, the filter material is pushed to abut against the container wall as the container inflates and a space allowing sufficient flow of blood is not retained. This also results in a larger pressure loss to prevent a high flow rate of liquid to be filtered. A width from 4 mm to 12 mm and from 5 mm to 10 mm is more desirable.

The groove-to-groove distance, namely the width of land between two adjacent grooves is preferably from 0.5 mm to 10 mm. If the distance is less than 0.5 mm, the area of flexible container contacting the volume-restricting plate becomes too small arising a danger of possible break of the flexible container. Conversely, if the distance is greater than 10 mm, the abutting area of the filter material against the volume-restricting plate becomes too large resulting in decrease in the effective surface area of the filter material and also decrease in the leucocyte removing efficiency due to remarkable pressure loss. A distance from 2 mm to 8 mm and from 3 mm to 7 mm in particular is more desirable.

The cross-sectional shape of the groove may be rectangular, semi-

circular, triangular or any other shapes.

The spacing distance between the pair of volume-restricting plates disposed on the inlet side and the outlet side is desirably from the filter thickness minus 3 mm to the filter thickness plus 5 mm. The term "filter thickness" as used herein refers to the filter thickness before filtering blood. If the spacing distance is smaller than the filter thickness minus 3 mm, it is difficult to clamp the filter between the pair of volume-restricting plates due to a large repulsing force of the filter. If the spacing distance is greater than the filter thickness plus 5 mm, a large amount of blood remains in the filter after the end of filtration. The remaining amount of blood may be recovered only with complicated and time-consuming additional steps. Moreover, when the remaining blood is recovered by rinsing the filter with physiological saline, the blood is recovered as a mixture with saline resulting in decrease in the recovering efficiency. A spacing distance from the filter thickness minus, 2.5 mm to the filter thickness plus 3 mm and from the filter thickness minus 2 mm to the filter thickness plus 2 mm in particular is more desirable.

It is preferable to provide the plurality grooves not only on the filter-containing face of the plate disposed on the filter outlet side but also the filter contacting face of the plate disposed on the filter inlet side. This further decreases the pressure loss and also enhances the leucocyte removing efficiency of the filter. Setting the spacing distance between the pair of volume-restricting plate less than the filter thickness is desirable to decrease the blood loss volume after the completion of filtration.

[Example]

The invention will be described in more detail by making reference to the following examples. However, the scope of the present invention is not limited thereto.

Example 1

A pair plasticized PVC sheets having a thickness of 0.04 cm having an opening for welding blood port were prepared. A PVC tube having a inner diameter of 3 mm and an outer diameter of 4.2 mm was RF welded to each sheet to produce inlet side and outlet side of a flexible container.

A filter material was prepared by stacking polyester nonwoven fabrics as follows.

(1) 4 sheets of polyester nonwoven fabric each consisting of fibers having an average diameter of $12\ \mu\text{m}$ and having a basis weight of $30\ \text{g/m}^2$;

(2) 2 sheets of polyester nonwoven fabric each consisting of fibers having an average diameter of $1.7\ \mu\text{m}$ and having a basis weight of $66\ \text{g/m}^2$;

(3) 22 sheets of polyester nonwoven fabric each consisting of fibers having an average diameter of $1.2\ \mu\text{m}$ and having an average basis weight of $40\ \text{g/m}^2$; and

(4) 2 sheets of the same polyester nonwoven fabric as (2), and

(5) 4 sheets of the same polyester nonwoven fabric as (1).

The resulting stack consisting of 34 sheets of polyester nonwoven fabric was cut into 130 mm x 130 mm size. Thereafter the stack was sandwiched between container halves and the assemblage was RF sealed along the periphery to obtain a finished leucocyte removing filter. The inlet port and the outlet port were placed on the diagonal line

of the square container. The filter thickness was 9.5 mm.

A blood storage bag was connected to the filter inlet via a PVC tube having an I.D. of 3 mm and an O.D. of 4.2 mm. Similarly, a filtrate bag was connected to the filter outlet via the same PVC tube. The PVC tube between the blood storage bag and the filter inlet included a Y-site and a digital pressure gauge was attached to the Y-site. A blood pump was disposed on the PVC tube between the blood storage bag and the Y-site.

A volume-restricting plate to be placed on the inlet side of the filter was acrylic plate having 17 x 17 cm size having 4 x 4 cm square opening for free passage of blood tube and a groove having 5 mm width and 5 mm depth on the filter contacting face so as to not compress the blood tube running along the groove.

The volume restricting plate to be placed on the outlet side of the filter was the same above except that a groove having 10 mm width and 5 mm depth extending to the 4 x 4 cm square opening for the passage of filtrate tube was defined along the diagonal line of the plate on the filter contacting face and a plurality of grooves each having 10 mm width and 5 mm depth intersecting the diagonal groove at 45 ° were defined throughout the filter contacting face at a groove-to-groove distance of 5 mm in a vein pattern. The groove occupancy ratio was 0.67.

The leucocyte-removing filter was clamped between the pair of volume-restricting plates at a fixed spacing distance of 9 mm and oriented horizontally with the outlet side racing downwardly.

400 mL of bovine whole blood was anti-coagulated with 56 mL of ACD-A (22.0 g/L of sodium citrate, 8.0 g/L of citric acid and 22.0 g/L of glucose) and then centrifuged to remove plasma and buffy coat. The

resulting red blood cells were added to a preserving solution (22.0 g/L glucose, 9.00 g/L of NaCl, 0.27 g/L of adenine and 7.50 g/L of mannitol) to obtain a red cell concentrate having a hematocrit of about 60%. This concentrate was used in the experiment after storing at 20 °C for 20 hours.

721 g of the concentrate was fed into the leucocyte-removing filter at a flow rate of 100 mL/min. and the value of pressure loss and the leucocyte-removing efficiency was evaluated. During the filtration, the pressure loss was read each 50 g filtrate and the maximum pressure loss was recorded. The filtration was continued until the storage bag was empty. The leucocyte removing efficiency was calculated from the difference between leucocyte populations before and after filtration.

The leucocyte population before filtration was determined by diluting the red cell concentrate 10 times, injecting into a cell counter and counting the number of leucocytes using an optical microscope.

The leucocyte population of the filtrate was determined as follows. The filtrate was diluted 5 times with leucoplate liquid (SOBODA) and allowed to stand at room temperature for 6-10 minutes. Then, the liquid was centrifuged at 2,750 G for 6 minutes and the supernatant was removed to adjust the remaining liquid at 1.02 g. This liquid was injected into a cell counter and the number of leucocytes was counted using an optical microscope. The amount of blood loss was calculated from the balance of weight of the filter including various blood tubes before and after the filtration.

Comparative Example 1

Example 1 was repeated except that the volume-restricting plate disposed on the inlet side was used on the outlet side of the filter. Namely, both plates did not have a plurality of grooves in a vein-like pattern. The groove occupancy ratio was therefore zero.

Comparative Example 2

Example 1 was repeated except that the depth of vein pattern grooves on the filter contacting face of the plate disposed on the outlet side was 1.5 mm.

Example 1 and Comparative Examples 1 and 2 were repeated 4 times using the same pooled red blood cell concentrate. The leucocyte population was from 5,000/ μ L to 10,000/ μ L before and after filtration. The pressure loss was from 200 to 350 mmHg.

The mean pressure loss and mean residual leucocyte population among 4 runs were evaluated in terms of relative ratios to the values of Comparative Example 1. The results are shown in Table 1.

Table 1. Ratios of pressure loss and residual leucocyte population

<u>Examples</u>	<u>Ratio of pressure loss</u>	<u>Ratio of residual leucocyte population</u>
Ex. 1	0.6 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1
Comp. 1	1.0	1.0
Comp. 2	0.9 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1

The above results demonstrate that Example 1 enables 1) low pressure loss and high flow rate, and 2) high leucocyte removing

efficiency to be achieved simultaneously.